(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro



| 10844-841410714-84844-0440-467171718-8444-0811708#\$Q-0444-0884-0404811-6844-4081

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 27. Juni 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 02/50060 A1

(51) Internationale Patentklassifikation7: C07D 401/14, A61K 31/444, A61P 9/10

(21) Internationales Aktenzeichen: F

PCT/EP01/14533

(22) Internationales Anmeldedatum:

11. Dezember 2001 (11.12.2001)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

100 64 402.3 21. Dezember 2000 (21.12.2000) DE 101 54 518.5 7. November 2001 (07.11.2001) DE

- (71) Anmelder: AVANTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).
- (72) Erfinder: GLOMBIK, Heiner; Am Lotzenwald 42, 65719 Hofheim (DE). KRAMER, Werner; Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim (DE). FLOHR, Stefanie; Wilhelm Reuterstrasse 5, 65817 Eppstein (DE). FRICK, Wendelin; Schornmühlstraße 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). HEUER, Hubert; Am Sportfeld 74, 55270 Schwabenheim (DE). JAEHNE,

Gerhard; Seebachstrasse 22, 65929 Frankfurt (DE). LIN-DENSCHMIDT, Andreas; Brahmsstrasse 4, 65812 Bad Soden (DE). SCHAEFER, Hans-Ludwig; Steingasse 7, 65239 Hochheim (DE).

- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: DIPHENYL AZETIDINONE DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS, AND THEIR USE

(54) Bezeichnung: DIPHEN YLAZETIDINONDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to novel diphenyl azetidinones, to a method for the production thereof, to medicaments containing these compounds, and to their use. The invention concerns compounds of formula (I), wherein R1, R2, R3, R4, R5 and R6 have the cited meanings, and concerns the physiologically compatible salts thereof. The compounds are suited for use e.g. as hypolipidemic drugs.

(57) Zusammenfassung: Neue Diphenylazetidinone, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung. Die Erlindung betrifft Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R4, R5, und R6 die

angegebenen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidämika.

Beschreibung

5 Diphenylazetidinonderivate, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft substituierte Diphenylazetidinone, deren physiologisch verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

10

Es sind bereits Diphenylazetidinone (wie z.B. Ezetimibe) sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. Drugs of the Future 2000, 25(7):679-685].

15

20

25

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten. Insbesonders bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen sehr gering resorbierbar sind. Unter sehr gering resorbierbar wird eine intestinale Resorption kleiner 10%, bevorzugt kleiner oder gleich 5% verstanden.

Die neuen Verbindungen sollen insbesonders eine geringere Resorption als Ezetimibe auf weisen.

Bei geringerer Resorption zeigen pharmazeutische Wirkstoffe in der Regel deutlich weniger Nebenwirkungen.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I.

5 worin bedeuten

15

20

R1, R2, R3, R4, R5, R6

unabhängig voneinander (C₀-C₃₀)-Alkylen-L,

wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch eine der Gruppen -O-, -(C=O)-, -CH=CH, -C \equiv C-, -N((C₁-C₆)Alkyl)- oder -NH-

10 ersetzt sein können,

H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C_1 - C_6)Alkyl, CONH₂, CONH(C_1 - C_6)Alkyl, CON[(C_1 - C_6)Alkyl]₂, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_2 - C_6)-Alkinyl, O-(C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl,

S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n=0-6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl,

(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n=0-6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

25

H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, Rx, Ry, Rz unabhängig voneinander COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-5 C_6)Alkyl]₂, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkinyl, (C_1-C_6) -Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; SO_2-NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)-Alkyl$, $SO_2N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$, $S-(C_1-C_6)-Alkyl$, S- $(CH_2)_n$ -Phenyl, SO- $(C_1$ - $C_6)$ -Alkyl, SO- $(CH_2)_n$ -Phenyl, SO₂- $(C_1$ - $C_6)$ -10 Alkyl, SO_2 -(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 - 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann; NH₂, NH₋(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O- $(CH_2)_n$ -Phenyl, wobei n = 0 - 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 15 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, $O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, NH_2, NH(C_1-C_6)-Alkyl, N((C_1-C_6)-Alkyl)_2,$ SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung (C₀-C₃₀)-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch -O-, - (C=O)-, -CH=CH-, -CEC-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzen muß, sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

WO 02/50060 PCT/EP01/14533

4

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung (C_0 - C_{30})-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzt.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung (C₀-C₃₀)-Alkylen-L hat, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung -(CH₂)₀₋₁-NH-(C=O)₀₋₁-(C₃-C₂₅)-Alkylen-(C=O)₀₋₁-NH-L hat, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch O-Atome ersetzt sein können.

Die Verknüpfung eines der Reste R1 bis R6 mit dem L-Rest erfolgt bevorzugt in Meta-Stellung des Rings C der L-Gruppe.

20

25

30

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder WO 02/50060

Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nichttherapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

- Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein 5 Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.
- 10 Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.
- Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf 20 Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.
- Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und 25 physiologisch funktionelle Derivate stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

30

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoff verabreicht werden.

WO 02/50060 PCT/EP01/14533

6

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten 5 Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0.1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträgli-10 cher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Benzothiepin-lons. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen 15 Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert. beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten 20 kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure-

25

30

WO 02/50060

25

30

und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinalacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

- 5 Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder 10 Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes 15 Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der 20 Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten
 - Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale)
 Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung
 gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose
 und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer
 inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum
 umfassen.

Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

5

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:
Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesonders zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® oder HMR 1964, GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylfharnstoffe, Biguadine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten,

- Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlididämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe,
- Verbindungen, die die Nahrungsmitteleinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe,

30 Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht,

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Bay 13-9952, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor, wie z.B. HMR 1453, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Bay 194789, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesolvam, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer, wie z.B. HMR1171, HMR1586.

verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen synthetase inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

25

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glicazid, verabreicht.

WO 02/50060

10

15

20

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Gliazid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende

WO 02/50060 PCT/EP01/14533

12

Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR-β-Agonisten verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

10 Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

15

20

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen, wie z.B. Caromax® verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden. Die Kombination von Verbindungen der Formel I mit Caromax® zeichnet sich neben einer Wirkverbesserung, insbesonders in der LDL-Cholesterinsenkung, gegenüber den Einzelwirkstoffen, auch durch Ihre verbesserte Verträglichkeit aus.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen

Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Stereoisomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg.

Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur:

10 Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin die L Reste folgende Bedeutung haben:

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der Formel I so gewinnt, daß analog dem folgenden Reaktionsschema vorgegangen wird.

R4" bedeutet (C_0 - C_{30})-Alkylen, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C \equiv C-, -N((C_1 - C_6)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können.

5

Alternativ erfolgt die Verknüpfung zur L-Gruppe über Ring A oder Ring C.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

5

Beispiel IV

Hexandisäure 4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid {2-[3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-phenyl}-amid (14)

- a) 5-{2-[3-Hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-phenylcarbamoyl}- pentansäure (13)
- Herstellung ausgehend von 1.5 g 3-(2-Amino-phenyl)-1-phenyl-2-pyridin-2-yl-3- (pyridin-2-ylamino)-propan-1-ol , 3.4 g Hexandisäure, 1.04 g Dicyclohexyl-carbodiimid und 640 mg Benzotriazol-1-ol, analog zu Beispiel II f)

 Produkt _ mit dem Molekulargewicht 524.6 (C₃₁H₃₂N₄O₄); MS (ESI+): 525 (M+H⁺): (ESI-): 523 (M-H⁺)

20

10

- b) Hexandisäure 4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid {2-[3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-phenyl}-amid (14)
- 25 Herstellung ausgehend von 300 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-

[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]- azetidin-2-on, 372 mg 5-{2-[3-Hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-phenylcarbamoyl}- pentansäure, 155 mg Dicyclohexyl-carbodiimid und 120 mg Benzotriazol-1-ol in 25 ml Tetrahydrufuran analog Beispiel III, Chromatographie: SiO₂,

Dichlormethan/Methanol = 10:1; Produkt mit dem Molekulargewicht 929.1 $(C_{56}H_{54}F_2N_6O_5)$; MS (ESI+): 929 (M+H⁺).

Beispiel XIII

10

(1-{2-[8-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-octanoylamino]-phenyl}-3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)- pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (27)

a) 8-{2-[3-Hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-phenylcarbamoyl}- octansäure (26)

5

10

C₃₄H₃₈N₄O₄ (566.72) MS (ESI) 567 (M + H)

b) (1-{2-[8-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin- 2-yl}-benzylcarbamoyl)-octanoylamino]-phenyl}-3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)- pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (<u>27</u>)

 $C_{61}H_{61}F_5N_6O_7$ (1085,19) MS (ESI) 971 (M + H)

Beispiel XIV

(1-{2-[8-(3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-octanoylamino]-phenyl}-3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)- pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (28)

 $C_{61}H_{61}F_5N_6O_7$ (1085.19) MS (ESI) 971 (M + H)

10 Beispiel XV

5

(1-{2-[11-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-undecanoylamino]-phenyl}-3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)- pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (30)

5

15

a) 11-{2-[3-Hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-phenylcarbamoyl}- undecansäure (29)

C₃₇H₄₄N₄O₄ (608.82) MS (ESI) 609 (M + H)

b) (1-{2-[11-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-undecanoylamino]-phenyl}-3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)- pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (30)

 $C_{64}H_{67}F_5N_6O_7$ (1127,28) MS (ESI) 1013 (M + H)

Beispiel XVI

(1-{2-[11-(3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-undecanoylamino]-phenyl}-3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)- pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (31)

 $C_{64}H_{67}F_5N_6O_7$ (1127.28) MS (ESI) 1013 (M + H)

10 Beispiel XVII

5

(1-{2-[2-(2-{2-[(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-ethoxy)-acetylamino]-phenyl}-3-hydroxy-3- phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)-pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (33)

a) {2-[2-({2-[3-Hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-phenylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (32)

C₃₃H₃₆N₄O₇ (600.68) MS (ESI) 591 (M + H)

10

b) (1-{2-[2-(2-{2-[(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-ethoxy)-acetylamino]-phenyl}-3-hydroxy-3- phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)-pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (33)

15 $C_{60}H_{59}F_5N_6O_{10}$ (1119.17) MS (ESI) 1005 (M + H)

Beispiel XVIII

(1-{2-[2-(2-{2-[(3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-ethoxy)-acetylamino]-phenyl}-3-hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)-pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (34)

 $C_{60}H_{59}F_5N_6O_{10}$ (1119.17) MS (ESI) 1005 (M + H)

Beispiel XIX

10

{1-[2-(2-{2-[(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-acetylamino)-phenyl]-3-hydroxy-3-phenyl- 2-pyridin-2-yl-propyl}-pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat 36

5 $C_{31}H_{32}N_4O_6$ (556.62) MS (ESI) 557 (M + H)

a) 2-({2-[3-Hydroxy-3-phenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-phenylcarbamoyl}- methoxy)-ethoxy]-essigsäure (35)

10

b) {1-[2-(2-{2-[(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-acetylamino)-phenyl]-3-hydroxy-3-phenyl- 2-pyridin-2-yl-propyl}-pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (36)

15 $C_{58}H_{55}F_5N_6O_9$ (1075.11) MS (ESI) 961 (M + H)

Beispiel XX

5

{1-[2-(2-{2-[(3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-acetylamino)-phenyl]-3-hydroxy-3-phenyl- 2-pyridin-2-yl-propyl}-pyridin-2-yl-ammonium; trifluor-acetat (37)

 $C_{58}H_{55}F_5N_6O_9$ (1075.11) MS (ESI) 961 (M + H)

5

10

15

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurden mit der nachfolgend beschriebenen Methode auf ihre Wirkung geprüft:

Beeinflussung der Cholesterolabsorption + ³H- Taurocholsäureausscheidung anhand der fäkalen Ausscheidung an der Maus, Ratte oder Hamster

NMRI- Mäuse, Wistar-Ratten, oder Golden Syrian Hamster (in Gruppen von n=4-6) werden unter Standarddiät (Altromin, Lage (Lippe)) in Stoffwechselkäfigen gehalten. Am Nachmittag vor Gabe der radioaktiven Tracer (14C-Cholesterol) werden die Tiere nüchtern gesetzt und auf Gitterroste adaptiert.

Zusätzlich werden die Tiere werden 24 Stunden vor der peroralen Applikation der Testmahlzeit (¹⁴C-Cholesterol in Intralipid® 20, Pharmacia-Upjohn) mit ³H-TCA (Taurocholic acid) s.c. gelabelt (z.b. 1 μCi/Maus bis 5 μCi/Ratte)

Cholesterolabsorptionstest: 0,25 ml/Maus Intralipid ® 20 (Pharmacia- Upjohn) ((Spikung mit 0,25 μ Ci ¹⁴C-Cholesterol in 0,1 mg Cholesterol) werden peroral mit der Schlundsonde verabreicht.

Testsubstanzen werden getrennt in 0,5 %/ (Methylcellulose (Sigma)/5% Solutol (BASF, Ludwigshafen) oder geeignetem Vehikel angesetzt.

Das Applikationsvolumen der Testsubstanz beträgt 0,5 ml /Maus. Die Testsubstanz wird unmittelbar vor der Testmahlzeit (Intralipid mit ¹⁴C-Cholesterol-label) (Cholesterolabsorptionstest) appliziert.

Der Kot wird über 24 h gesammelt: die fäkale Elimination von ¹⁴C-Cholesterol und ³H Taurocholsäure (TCA) nach 24 Std. wird bestimmt.

Die Lebern werden entnommen, homogenisiert und Aliquots im Oximaten (Model 307, Packard) verbrannt zur Bestimmung der aufgenommenn/resorbierten Menge an ¹⁴C- Cholesterol.

WO 02/50060 PCT/EP01/14533

26

Auswertung:

Kotproben:

Gesamtgewicht bestimmen, mit Wasser auf definiertes Volumen auffüllen, dann homogenisieren, Aliquot eintrockenen und im Oximat (Model 307, Packard zur Verbrennung von radioaktiv gelabelten Proben) verbrennen: Die Menge von radioaktiv ³H- H2O und ¹⁴C- CO2 wird hochgerechnet auf die ausgeschiedene Menge an ³H-Taurocholsäure bzw. ¹⁴C-Cholesterol (Dual-Isotopen-Technik). Die ED₂₀₀-Werte werden als Dosis aus einer Dosiswirkungskurve interpoliert als diejenige Dosen, die die Auscheidung an TCA bzw. Cholesterol verdoppeln, bezogen auf eine zeitgleich behandelte Kontrollgruppe.

10

Leberproben:

Die aufgenommene Menge von ¹⁴C-Cholesterols in die Leber wird bezogen auf die applizierte Dosis. Die ED50 Werte werden interpoliert aus einer Dosiswirkungskurve als diejenige Dosis, die die Aufnahme von ¹⁴C- Cholesterol in die Leber halbiert (50%), bezogen auf eine Kontrollgruppe

Die folgenden ED₅₀-Werte belegen die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I

20

15

5

Beispiel Nr.	ED ₅₀ (Leber) [mg/Maus]		
XVI	0.03		
XVIII	0.3		
XIX	0.1		

25

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I eine sehr gute Cholesterin senkende Wirkung besitzen.

R sorbierbarkeit:

Die Resorbierbarkeit der Verbindungen der Formel I wurde Caco-Zellmodell geprüft (A.R. Hilgers et al., Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the intestinal mucosa, Pharm. Res. 1990, 7, 902).

Aus den Meßdaten ist abzulesen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen (Referenzstruktur) eine deutlich geringere Resorption aufweisen:

10

5

		Referenzstruktur	Beispiel
15	Apparenter Partitionskoeffizient P _{app} [cm/s] (entsprechend Lit. Hilgers)	4.88 x 10 ⁻⁰⁶	
	Abgeschätzte Human-Resorption	100%	

20

Referenzstruktur: Ezetimibe

Patentansprüche:

5 1. Verbindungen der Formel I,

worin bedeuten

10

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C₀-C₃₀)-Alkylen-L, 15 wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -CEC-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können. H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂. $CONH(C_1-C_6)Alkyl$, $CON[(C_1-C_6)Alkyl]_{2}$, $(C_1-C_6)-Alkyl$, $(C_2-C_6)-Alkenyl$, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, 20 oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; SO_2-NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)-Alkyl$, $SO_2N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$, $S-(C_1-C_6)-Alkyl$, $S-(CH_2)_n$ -Phenyl, $SO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $SO-(CH_2)_n$ -Phenyl, $SO_2-(C_1-C_6)$ -Alkyl, SO_2 -(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, 25 (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann; \dot{NH}_2 , $NH-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $N((C_1-C_6)$ -Alkyl)₂, $NH(C_1-C_7)$ -Acyl, Phenyl, O-

 $(CH_2)_n$ -Phenyl, wobei n=0-6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

5

L

10

15

20

Rx, Ry, Rz unabhängig voneinander

H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN,

COOH, COO(C_1 - C_6)Alkyl, CONH $_2$, CONH(C_1 - C_6)Alkyl, CON[(C_1 - C_6)Alkyl] $_2$, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_2 - C_6)-Alkenyl, (C_2 - C_6)-Alkinyl, O-(C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e)

durch Fluor ersetzt sein können;

 SO_2 -NH₂, SO_2 NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO_2 N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO_2 -(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest

bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl,

(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂,

25 SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

5

wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung (C_0-C_{30}) -Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch -O-, - (C=O)-, -CH=CH-, -C \equiv C-, -N((C_1-C_6) -Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzen muß, sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

10 R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C₀-C₃₀)-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)oder -NH- ersetzt sein können, H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, 15 $CONH(C_1-C_6)Alkyl, CON[(C_1-C_6)Alkyl]_2, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl,$ (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; SO_2-NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)-Alkyl$, $SO_2N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$, $S-(C_1-C_6)-Alkyl$, $S-(CH_2)_n$ -Phenyl, $SO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $SO-(CH_2)_n$ -Phenyl, $SO_2-(C_1-C_6)$ -20 Alkyl, SO_2 -(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann; NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O- $(CH_2)_n$ -Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 25 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, $O-(C_1-C_6)-Alkyl$, $(C_1-C_6)-Alkyl$, NH_2 , $NH(C_1-C_6)-Alkyl$, $N((C_1-C_6)-Alkyl)_2$, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

L

5 Rx, Ry, Rz unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

 SO_2 -NH₂, SO_2 NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO_2 N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO_2 -(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

20

10

15

wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung $\hbox{$(C_0$-$C_{30})$-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch $-O$-, $-$(C=O)$- oder -NH- ersetzt sein können, besitzt, }$

25 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

5 R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (Co-C30)-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)oder -NH- ersetzt sein können, H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, $CONH(C_1-C_6)Alkyl$, $CON[(C_1-C_6)Alkyl]_2$, $(C_1-C_6)-Alkyl$, $(C_2-C_6)-Alkenyl$, (C2-C6)-Alkinyl, O-(C1-C6)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, 10 oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; SO_2-NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)-Alkyl$, $SO_2N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$, $S-(C_1-C_6)-Alkyl$, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO_2 -(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest 15 bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann; NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O- $(CH_2)_n$ -Phenyl, wobei n = 0 - 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, 20 $O-(C_1-C_6)-Alkyl$, $(C_1-C_6)-Alkyl$, NH_2 , $NH(C_1-C_6)-Alkyl$, $N((C_1-C_6)-Alkyl)_2$, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

L

25

H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, Rx, Ry, Rz unabhängig voneinander COOH, COO(C_1 - C_6)Alkyl, CONH₂, CONH(C_1 - C_6)Alkyl, CON[(C_1 - C_6)Alkyl]_{2,} (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_2 - C_6)-Alkenyl, (C_2 - C_6)-Alkinyl, O-(C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) 5 durch Fluor ersetzt sein können; $SO_2-NH_2,\ SO_2NH(C_1-C_6)-Alkyl,\ SO_2N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2\ ,\ S-(C_1-C_6)-Alkyl,\ SO_2N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2\ ,\ S-(C_1-C_6)-Alkyl,\$ $S-(CH_2)_n-Phenyl,\ SO-(C_1-C_6)-Alkyl,\ SO-(CH_2)_n-Phenyl,\ SO_2-(C_1-C_6)-Alkyl,\ SO-(CH_2)_n-Phenyl,\ SO_2-(C_1-C_6)-Alkyl,\ SO-(CH_2)_n-Phenyl,\ SO_2-(C_1-C_6)-Alkyl,\ SO-(CH_2)_n-Phenyl,\ SO_2-(C_1-C_6)-Alkyl,\ SO-(CH_2)_n-Phenyl,\ SO_2-(C_1-C_6)-Alkyl,\ SO-(CH_2)_n-Phenyl,\ SO_2-(C_1-C_6)-Alkyl,\ SO_2-(C_1-C_6)$ Alkyl, SO_2 -(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, 10 (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann; NH_2 , NH- $(C_1$ - $C_6)$ -Alkyl, $N((C_1$ - $C_6)$ -Alkyl)₂, $NH(C_1$ - $C_7)$ -Acyl, Phenyl, O- $(CH_2)_n$ -Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, $O_{-}(C_{1}-C_{6})-Alkyl,\ (C_{1}-C_{6})-Alkyl,\ NH_{2},\ NH(C_{1}-C_{6})-Alkyl,\ N((C_{1}-C_{6})-Alkyl)_{2},$ 15 SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

wobei einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung (C_0 - C_{30})-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein

20 können, besitzt,

25

30

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

- 4. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten
- R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander

 -(CH₂)₀₋₁-NH-(C=O)₀₋₁-(C₃-C₂₅)-Alkylen-(C=O)₀₋₁-NH-L ,wobei ein oder
 mehrere C-Atome des Alkylenrests durch O-Atome ersetzt sein
 können,
 H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂,

 $C_{i}ONH(C_{1}-C_{6})Alkyl,\ CON[(C_{1}-C_{6})Alkyl]_{2,}\ (C_{1}-C_{6})-Alkyl,\ (C_{2}-C_{6})-Alkenyl,$

Alkyl, SO_2 - $(CH_2)_n$ -Phenyl, wobei n = 0 - 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O- $(C_1$ - $C_6)$ -Alkyl, $(C_1$ - $C_6)$ -Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n=0-6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

L

5

10

15

20

25

Rx, Ry, Rz unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl,

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl, SO₋(CH₂)_n-Phenyl, SO₋(C₁-C₆)-Alkyl, SO₋(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

5

worin einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung - $(CH_2)_{0-1}$ -NH- $(C=O)_{0-1}$ - (C_3-C_{25}) -Alkylen- $(C=O)_{0-1}$ -NH-L ,wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch O-Atome ersetzt sein können, besitzt, sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

10

- 5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.
- 6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.
 - 7. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die den Lipidstoffwechsel normalisieren, enthält.

20

. 🔨

- Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α-Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten,

WO 02/50060 PCT/EP01/14533

H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-

36

- Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR-β-Agonisten oder Amphetamine enthält.
- 10 9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

15

25

- 10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.
- 11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche
 20 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.
 - 12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung desSerumcholesterinspiegels.

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments Behandlung arteriosklerotischerErscheinungen.

Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüchebis 4 zur Behandlung von Insulin Resistenz.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In tional Application No

		PCT/E	P 01/14533
A. CLASSII IPC 7	FICATION OF SUBJECT MATTER C07D401/14 A61K31/444 A61P9/1	0	
	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	•	
According to	International Patent Classification (IPC) or to both national classific	ation and IPC	
	SEARCHED		
IPC 7	cumentation searched (classification system followed by classificat CO7D A61K A61P	ion symbols)	
Documentat	ion searched other than minimum documentation to the extent that	such documents are included in the	lelds searched
1	ata base consulted during the international search (name of data ba		ns used)
EPO-In	ternal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Dat	ta, CHEM ABS Data	
C. DOCUME	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the re-	evant passages	Relevant to claim No.
_			
Α	WO 00 20410 A (AVENTIS PHARMA GMI 13 April 2000 (2000-04-13)	BH)	1-14
	page 17 -page 22; claims		
Α	WO 00 20393 A (AVENTIS PHARMA GME	BH)	1-14
]	13 April 2000 (2000-04-13)	•	
	claims; examples		
Α	WO 95 35277 A (SCHERING CORP) 28 December 1995 (1995-12-28)		1-14
	claims (1995-12-28)		
A	EP 0 869 121 A (HOECHST MARION RO	NISSEL DE	1-14
	GMBH) 7 October 1998 (1998-10-07) claims		
	C I d I III S		
Furth	er documents are listed in the continuation of box C.	χ Patent family members are	listed in annex.
1	legories of cited documents :	"T" later document published after the	
conside	nt defining the general state of the art which is not ered to be of particular relevance	or priority date and not in conflicted to understand the principle invention	e or theory underlying the
tiling da	locument but published on or after the International ate nt which may throw doubts on priority claim(s) or	"X" document of particular relevance cannot be considered novel or	cannot be considered to
wnich i citation	s cited to establish the publication date of another or other special reason (as specified)	 involve an inventive step when 'Y' document of particular relevance cannot be considered to involve 	the claimed invention
other n		document is combined with one ments, such combination being	or more other such docu-
P docume later th	nt published prior to the international fillng date but an the priority date claimed	in the art. '&' document member of the same p	patent family
Date of the a	actual completion of the international search	Date of mailing of the internation	nal search report
21	1 March 2002	02/04/2002	
Name and m	nailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2	Authorized officer	
	NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl,	Chanle	
	Fax: (+31~70) 340-3016	Chouly, J	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In Ional Application No
PCT/EP 01/14533

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0020410	Α	13-04-2000	DE	19845402 A1	13-04-2000
			AU	6192599 A	26-04-2000
			BR	9914266 A	06-11-2001
			CN	1321154 T	07-11-2001
			WO	0020410 A1	13-04-2000
			EP	1117661 A1	25-07-2001
			US	6303639 B1	16-10-2001
WO 0020393	Α	13-04-2000	DE	19845406 A1	13-04-2000
			AU	6192699 A	26-04-2000
			BR	9915027 A	17-07-2001
			WO	0020393 A1	13-04-2000
			EP	1117642 A1	25-07-2001
WO 9535277	Α	28-12-1995	AU	2943095 A	15-01-1996
			CA	2191455 A1	28-12-1995
			EP	0766667 A1	09-04-1997
			JP	10501811 T	17-02-1998
			WO	9535277 A1	28-12-1995
			US	5688785 A	18-11-1997
EP 0869121	Α	07-10-1998	DE	19802530 A1	29-07-1999
			AU	730228 B2	01-03-2001
			AU	6062498 A	08-10-1998
			BR	9801150 A	21-03-2000
			CA	2233925 A1	04-10-1998
			CN	1199731 A	25-11-1998
			CZ	9801025 A3	14-10-1998
			EP	0869121 A1	07-10-1998
			HU	9800781 A2	28-06-1999
			IL	123927 A	28-01-2001
			JP	10287651 A	27-10-1998
			NZ	330110 A	29-03-1999
			PL	325699 A1	12-10-1998
			TR	9800608 A2	21-10-1998
			US	5874451 A	23-02-1999
			ZA	9802849 A	05-10-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

A VIACCI	EIZEDUNG DEG ANNELDINGGOSGONGS		·
IPK 7	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES C07D401/14 A61K31/444 A61P9/1	0	
Nach der In	ternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Kla	assifikation und der IPK	
	RCHIERTE GEBIETE	+	
Recherchie IPK 7	rter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymb CO7D A61K A61P	ole)	
	rte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, s		
Während de	er Internationalen Recherche konsuliterte elektronische Dalenbank (I	Name der Datenbank und evtl. verwendete	Suchbegriffe)
EPO-In	ternal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Dat	ta, CHEM ABS Data	
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie®	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	e der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Α	WO 00 20410 A (AVENTIS PHARMA GMI 13. April 2000 (2000-04-13) Seite 17 -Seite 22; Ansprüche	ВН)	1-14
Α	WO 00 20393 A (AVENTIS PHARMA GME 13. April 2000 (2000-04-13) Ansprüche; Beispiele	ВН)	1-14
Α	WO 95 35277 A (SCHERING CORP) 28. Dezember 1995 (1995-12-28) Ansprüche		1-14
Α	EP 0 869 121 A (HOECHST MARION ROGMBH) 7. Oktober 1998 (1998-10-07 Ansprüche	DUSSEL DE 7)	1–14
	,		
entne	ere Veräffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
"A" Veröffer aber ni "E" älteres i Anmek "L" Veröffen	on The leader of the last the	'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur Erfindung zugrundellegenden Prinzips Theorie angegeben ist 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeu kann allein aufgrund dieser Veröffentlic erfinderischer Tätigkeit beruhend betra	worden ist und mit der zum Verständnis des der oder der ihr zugrundeliegenden tung; die beanspruchte Erfindung hung nicht als neu oder auf
O Veröffer eine Be *P* Veröffer dem be	ntlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, enutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht allichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach eanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeu kann nicht als auf erfinderischer Tätigk werden, wenn die Veröffentlichung mit Veröffentlichungen dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachmann '&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben	tung; die beanspruchte Erfindung eit beruhend betrachtet einer oder mehreren anderen Verbindung gebracht wird und nahellegend ist
Datum des A	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Rec	cherchenberichts
	1. März 2002	02/04/2002	
Name und P	ostanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2	Bevollmächtigter Bediensteter	
	NL 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Chouly, J	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In onales Aktenzeichen
PCT/EP 01/14533

	echerchenbericht tes Patentdokumer	nt	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO	0020410	A	13-04-2000	DE	19845402 A1	13-04-2000
				AU	6192599 A	26-04-2000
				BR	9914266 A	06-11-2001
				CN	1321154 T	07-11-2001
				WO	0020410 A1	13-04-2000
				EP	1117661 A1	25-07-2001
				US	6303639 B1	16-10-2001
WO	0020393	Α	13-04-2000	DE	19845406 A1	13-04-2000
				AU	6192699 A	26-04-2000
				BR	9915027 A	17-07-2001
				WO	0020393 A1	13-04-2000
				EP	1117642 A1	25-07-2001
WO	9535277	A	28-12-1995	AU	2943095 A	15-01-1996
				CA	2191455 A1	28-12-1995
				EP	0766667 A1	09-04-1997
				JP	10501811 T	17-02-1998
				WO	9535277 A1	28-12-1995
				US	5688785 A	18-11-1997
EP	0869121	Α	07-10-1998	DE	19802530 A1	29-07-1999
				AU	730228 B2	01-03-2001
				AU	6062498 A	08-10-1998
				BR	9801150 A	21-03-2000
				CA	2233925 A1	04-10-1998
				CN	1199731 A	25-11 - 1998
				CZ	9801025 A3	14-10-1998
				EP	0869121 A1	07-10-1998
				HU	9800781 A2	28-06-1999
				ΙL	123927 A	28-01-2001
				JP	10287651 A	27-10-1998
				NZ	330110 A	29-03-1999
				PL	325699 A1	12-10-1998
				TR	9800608 A2	21-10-1998
				US	5874451 A	23-02-1999
				ZA	9802849 A	05-10-1998